

# Beitrag zur Präzisionskontrolle im klinisch - chemischen Laboratorium

von  
**Günther Blaseio**  
aus  
Weiden

1977 № 232





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. L. Horbach

---

# Beitrag zur Präzisionskontrolle im klinisch - chemischen Laboratorium

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt  
von  
**Günther Blaseio**  
aus  
Weiden

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs

Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr. E. Rügheimer .

Referent: Prof. Dr. L. Horbach

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1977

# Beitrag zur Präzisionskontrolle im klinisch-chemischen Laboratorium

## Gliederung

1. Einleitung und Fragestellung
2. Themavorbereitung
  - 2.1 Untersuchte Variablen
  - 2.2 Enzymdiagnostik
  - 2.3 Klinisches Interesse
  - 2.4 Bestimmungsmethoden
  - 2.5 Fehlerarten
3. Untersuchte Patienten
4. Datenverarbeitung und Dokumentation
5. Eigene Methoden
6. Verteilungen der bestimmten Enzymwerte von verschiedenen Patientenkollektiven
  - 6.1 Auffälligkeiten der Verteilungen
  - 6.2 Median-Test zum Vergleich der Wochentagsverteilungen
  - 6.3 Ergebnis und Zusammenfassung
7. Qualitätskontrolle
  - 7.1 Grundprinzip der Qualitätskontrolle in der Industrie
  - 7.2 Grundprinzip der statistischen Qualitätskontrolle in der klinischen Chemie (gängiges Verfahren)

- 7.3 Unterschied beider Grundprinzipien
- 7.4 Fehler, die vom empfohlenen Verfahren nicht erkannt werden
- 7.5 Verteilung des Präzisionsstandards und Prüfung auf Normalverteilung
- 7.6 Einzelwertkontrollkarte
- 7.7 Mittelwertkontrollkarte
- 7.8 Streuungskarte
- 7.9 Richtigkeitsstandard als zusätzliche Präzisionskontrolle
- 7.10 Zusammenfassung der zur Verfügung stehenden Kontrollkarten
- 7.11 Kontrollcode
- 7.12 Praktische Ausführung der Karten
- 7.13 Die Kontrolldiagramme vom 26.3.73 bis zum 4.9.74
- 7.14 Korrelationsdiagramme der Meßwerte
- 7.15 Fehlercodes beider Kontrolldiagramme
- 7.16 Ergebnis
- 8. Diskussion
- 9. Zusammenfassung
- 10. Literaturverzeichnis

## 1. Einleitung und Fragestellung

In modernen klinisch-chemischen Laboratorien, insbesondere in Großlaboratorien an Universitätskliniken setzt sich die Automatisierung immer mehr durch. Nicht nur das Pipettieren von Probe und Reagenz und der Meßvorgang, sondern auch die danach erfolgende Datenübernahme und Datenaufbereitung wurden automatisiert.

Subjektiv bedingte Fehler bei und nach der Messung sind also weitgehend ausgeschaltet. Diese Fehler entstanden z.B. durch Bevorzugung bestimmter Ziffern beim Ablesen analog anzeigender Meßgeräte und durch wechselnde Konzentrationsfähigkeit des Laborpersonals zu verschiedenen Tageszeiten und an verschiedenen Wochentagen.

WAGNER (40) kann bei Leukozytenzählungen die Sympathie oder Antipathie von Laborantinnen für oder gegen bestimmte Zahlen aufzeigen.

Zum Testen der Aufmerksamkeit und Zuverlässigkeit untersucht er Meßergebnisse des Färbeindex des roten Blutbildes. Er weist nach, daß keineswegs die erhöhte Arbeitsanforderung in vermehrtem Maße zu Fehlleistungen führt. Vielmehr werden im herkömmlichen Labor die höchsten Fehlerquoten an jenen Tagen gezählt, die sich durch einen dienstfreien Nachmittag oder durch ein nahendes Wochenende auszeichnen. Hierbei fällt besonders der Mittwoch und der Samstag auf, der 1952 noch nicht dienstfrei war.

LOTT (23) stellt fest, daß der Variationskoeffizient von Kontrollseren fast durchwegs am Abend größer ist als am Tag, falls die Analyseergebnisse eines Autoanalysers vom Laborpersonal abgelesen werden müssen. Dieser Fehler verschwindet, wenn man einen Computer

für diese Aufgaben einsetzt. Die Ablesefehler des Personals führt er auf Streß, Ermüdung, abendlichen Arbeitsdruck und konstante Anstrengung zurück.

LOTT fordert in jeden Falle einen schnellen Ausdruck der Ergebnisse der Qualitätskontrolle, um eine Rückkopplung (Feedback) von der Kontrolle zum Personal zu erreichen. Einen Kontrollausdruck, der Tage oder Wochen nach der Messung der Proben erscheint, hält er für wertlos.

Die vorliegende Arbeit, die als Vorstudie für die Erstellung eines neuen Gütekontrollprogramms in medizinischen Großlaboratorien dient, soll zunächst untersuchen, ob sich am Beispiel automatisch durchgeführter Enzymaktivitätsbestimmungen von SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) Schwankungen erkennen lassen, die abhängig sind vom Wochentag und von der Herkunft der Patientenserum, z.B. aus der Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Blutspenderabteilung. Es werden routinemäßig gewonnene Meßwerte von Patientenserum über einen Zeitraum von vier Wochen verwendet. Das Erlanger Zentrallabor der Universität Erlangen-Nürnberg stellte freundlicherweise diese Daten zur Verfügung.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung von Präzisions- und Richtigkeitsstandards über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren. Auch diese Meßwerte wurden vom Zentrallabor zur Verfügung gestellt.

Nach einer kurzen Abhandlung der industriellen und der gegenwärtig in der klinischen Chemie üblichen Qualitäts-

Kontrolle (BOROVICZENY, MERTEN (8); BÜTTNER u. Mitarb. (12)) wird der Versuch unternommen, ohne Vergrößerung des bestehenden experimentellen und materiellen Aufwandes in einem Großlaboratorium, allein durch eine Erweiterung der statistischen Auswertung von vorhandenen Standards, eine Verbesserung der Qualitätskontrolle zu erreichen. Dabei wurde vor allem auf die Möglichkeit Wert gelegt, den Kontrollbefund noch am selben Tag herausgeben zu können, um den überwachenden Laborärzten die Möglichkeit einer effektiven Rückkopplung zwischen Qualitätskontrolle und dem Meßvorgang zu bieten.

Da Großlaboratorien heute an vielen Stellen eine elektronische Datenverarbeitungsanlage zur Verfügung steht, liegt es nahe, die von den Kontrollstandardlösungen gelieferten Meßwerte maximal zur Überwachung des Analyseverfahrens auszunützen.

Die Enzymaktivitätsbestimmung von SGPT wird dabei exemplarisch verwendet.

## 2. Themavorbereitung

### 2.1 Untersuchte Variablen

Wie in der Einleitung schon erwähnt wurde, werden in dieser Arbeit die routinemäßig angefallenen Analyseenergebnisse bei den Transaminasenmessungen SGPT und SGOT untersucht.

Die Daten stellte das Erlanger Zentrallabor der Universitätsklinik aus seinen Archiven zur Verfügung.

- 2.1.1 Zum Vergleich der Verteilungen verschiedener Patientengruppen wurden die SGOT und SGPT - Enzymaktivitäten über die folgenden Zeitabschnitte untersucht:

11.11.74 bis zum 15.11.74 (5 Tage = 1 Arbeitswoche)  
18.11.74 bis zum 22.11.74 (4 Tage = 1 Arbeitswoche)  
(Mittwoch 20.11.74:Feiertag)  
25.11.74 bis zum 29.11.74 (5 Tage = 1 Arbeitswoche)  
2.12.74 bis zum 6.12.74 (5 Tage = 1 Arbeitswoche)

- 2.1.2 Für die Untersuchung der Standards und für den Versuch einer Verbesserung der Qualitätskontrolle im klinisch-chemischen Laboratorium wurden die Meßwerte des GPT-Präzisionsstandards und des GPT-Richtigkeitsstandards über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren, nämlich vom 26.3.73 bis zum 4.9.74, ausgewertet.

Die Firmendurkschrift "Qualitätskontrolle" (7) macht genaue Angaben über verwendete Standardlösungen. Als Richtigkeitsstandard benutzt man ein vorgefertigtes käufliches Testserum bekannter Enzymaktivität. Zur Messung der Präzision wird ein Poolserum hergestellt, dessen Enzymaktivität in einem

Vorlauf von 20 Messungen bestimmt wird.

## 2.2 Enzymdiagnostik

In der klinischen Chemie spielt die Enzymdiagnostik eine große Rolle. Bei Organerkrankungen und den damit einhergehenden Zellschädigungen treten zelleigene Enzyme in den extrazellulären Raum aus. Da diese dann vom Blut abtransportiert werden, lassen sie sich im Serum nachweisen. Die im Serum eines Gesunden zu findenden Enzymaktivitäten werden durch die normale Zellmauserung erklärt. (RICK (30); STROEMME, ELDJARN (34)).

## 2.3 Klinisches Interesse

Da ein großer Teil der Enzyme in allen Organzellen vorkommt, kann durch das Auftreten eines Zellenzyms im Serum auch kaum eine spezifische Diagnose abgeleitet werden. Dagegen läßt nach herrschender Meinung die Mengenrelation mehrerer Enzyme wichtige diagnostische Hinweise zu (RICK (30)). Verbreitet ist der Vergleich der Enzyme SGPT, SGOT und SLDH (Lactat-Dehydrogenase). 2 Beispiele sollen die Methodik verdeutlichen: Beim Herzinfarkt erwartet man folgendes Bild:

SLDH > SGOT > SGPT, bei einer akuten Virushepatitis zeigt ein umgekehrtes Enzymmuster:

SGPT > SGOT > SLDH

Das Enzym LDH bzw. SLDH wird in dieser Arbeit nicht untersucht.

Wichtig für eine diagnostische Verwertbarkeit ist zunächst die ausreichende Genauigkeit der Bestimmung einer biochemischen Variablen. Es muß künftigen Unter-

suchungen in Erlangen vorbehalten bleiben, die diagnostische Wertigkeit mittels geeigneter biometrischer Modelle (z.B. Diskriminanzanalyse) aufgrund größerer Datensammlungen zu überprüfen und gegebenenfalls als objektive diagnostische Prozedur der Klinikroutine bei bestimmten differentialdiagnostischen Fragen zur Verfügung zu stellen.

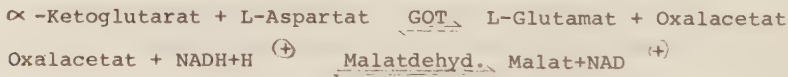
## 2.4 Bestimmungsmethoden

### 2.4.1 Die internationale Einheit U

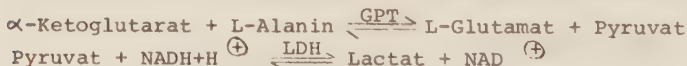
(Unit) ist diejenige Enzymmenge, die ein  $\mu\text{Mol}$  Substrat (bzw. Äquivalent, wenn mehr als eine Bindung pro Molekül angegriffen wird) in einer Minute unter Standardbedingungen, d.h. bei einer festgesetzten Temperatur, bei pH-Optimum und bei Substratsättigung, umgewandelt (BÜTTNER u. Mitarb. (12); BOROVICZENY, MERTEN (8)). Bei den in dieser Arbeit vorliegenden Enzymwerten betrug die Meßtemperatur  $25^{\circ}\text{C}$ .

### 2.4.2 Die GOT-Aktivität wird durch die folgende

chemische Reaktion bestimmt:



Die GPT-Aktivität wird durch die Reaktion bestimmt:



Die Konzentrationsänderung des Coenzyms  $\text{NADH}_2$  bei der Folgereaktion (Gekoppelte Reaktion) kann photometrisch ermittelt werden, da nur die

reduzierte Form ( $\text{NADH}_2$ ) Licht einer Wellenlänge von 340 nm stark absorbiert. Aus der Absorptionsänderungsgeschwindigkeit (Enzymwinkel) wird die Enzymaktivität berechnet (RICK (30)).

- 2.4.3 Das Erlanger Zentrallabor führt die SGOT und SGPT-Enzymaktivitätsbestimmung mit einem vollautomatischen Eppendorf-Enzymautomaten durch. BECHTLER (2) stellt das "Eppendorf Analysensystem" mit seinen drei Ausbaustufen vor: Manuelle Technik, Teilmechanisierung und Vollmechanisierung. In (3) beschreibt BECHTLER den UV-Test nach der mechanisierten Methode.

BERGMEYER und BERUT (6) beschreiben die optimalen Meßbedingungen bei GPT und GOT Enzymaktivitätsbestimmungen.

RICK (30) erklärt die klinisch chemischen Gesichtspunkte der medizinischen Analysen.

STROEMME und ELDJARN (34) erkannten im Verlauf mehrerer Ringversuche in skandinavischen klinisch-chemischen Laboratorien, daß eine modifizierte UV-Methode bei  $37^\circ\text{C}$  zur Messung der Transaminasen (GOT, GPT) den gegenüber zweier anderer Verfahren niedrigsten Variationskoeffizienten aufweist.

## 2.5 Fehlerarten

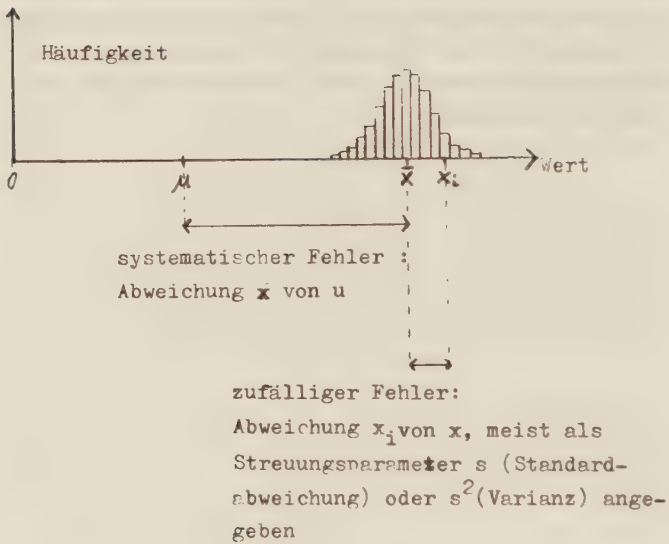
Es gibt für biochemische Bestimmungen in der Klinik eine ganze Kette von Fehlermöglichkeiten. Bis zur Probenübernahme im Labor kann schon eine ganze Reihe von Fehlerquellen wirksam werden: Blutentnahme unter nicht standardisierten Bedingungen von seiten des Patienten, unsachgemäße Abnahme, unzweckmäßiger Transport usw.. Hier wird lediglich die Fehlermöglichkeit im Labor selbst betrachtet, speziell die beim Meßvorgang. In der klinischen Chemie wird grundsätzlich zwischen den vermeidbaren groben und systematischen Fehlern, wie z.B. das Verwechseln von Patientenproben oder die Verschmutzung einer Küvette, sowie den unvermeidbaren zufälligen Fehlern unterschieden, welche z.B. durch Temperaturschwankungen entstehen (MERTEN, BOROVCZENY (25) (26)).

Spezielle Fehlerquellen beim Autoanalyser untersucht H. BÜTTNER (9). Er findet eine Konzentrationsabhängigkeit der Präzision, Nulllinien- und Registrierlinieninkonstanz und Verschleppung (Interaktion).

Der systematische Fehler wird von der Richtigkeitskontrolle, der zufällige Fehler von der Präzisionskontrolle überwacht.

Abb. 1 soll diesen Sachverhalt erläutern:

Als systematischen Fehler bezeichnet man die Abweichung des gemessenen Mittelwertes  $\bar{x}$  vom Sollwert  $\mu$ . Dabei ist zu beachten, daß die Richtigkeit umso besser ist, je kleiner die Abweichung  $|\mu - \bar{x}|$  ist. Als zufälligen Fehler bezeichnet man die Abweichung der einzelnen Stichprobe  $x_i$  vom Mittelwert  $\bar{x}$ . Meist wird er als Streuungsparameter  $s$  (Standardabweichung) oder  $s^2$  (Varianz) angegeben.



- $\mu$  = Sollwert  
 $\bar{x}$  = gemessener Mittelwert  
 $x_i$  = Wert einer einzelnen Stichprobe

Abb. 1. Graphische Verdeutlichung von "Richtigkeit" und "Präzision" auf Grund der Stichprobenverteilung von Meßergebnissen

### 3. Untersuchte Patienten

Die in dieser Arbeit verwendeten SGOT und SGPT-Enzymaktivitäten stammten von Patienten der Chirurgischen Klinik und der Medizinischen Klinik. Die Patienten der Medizinischen Klinik setzen sich aus ambulant und aus stationär behandelten Personen zusammen. Zu Vergleichszwecken wurden auch die Blutspenderwerte desselben Zeitabschnitts hinzugezogen. Diese stellen eine gewisse Ausnahme dar, da sie von Hand, also nicht vom Rechner dokumentiert wurden.

### 4. Datenverarbeitung und Dokumentation

Im Erlanger Zentrallabor übernimmt ein Prozeßrechner vom Typ SIEMENS 305 die Meßdatenaufnahme vom Eppendorf-Analysenautomaten (on-line). Der Rechner druckt zur Dokumentation die Meßdaten aus. Der Aufbau der normalen Meßreihenfolge bei der Enzymaktivitätsbestimmung von GPT zwischen dem 26.3.73 und dem 4.9.74 ist in Abb.2 graphisch dargestellt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß Präzisions- und Richtigkeitsstandard am Beginn und am Ende der Meßreihe unmittelbar aufeinanderfolgend bestimmt werden. Lediglich zwischen beiden mittleren Standardmessungen liegen meist einige Patientenproben.

| Laufende<br>Nummer | Meßlösung                   |
|--------------------|-----------------------------|
| 1                  | <u>Präzisionsstandard</u>   |
| 2                  | <u>Richtigkeitsstandard</u> |
| 3                  | Patientenprobe              |
| .                  | .                           |
| .                  | .                           |
| .                  | .                           |
| 29 ± 1..5          | <u>Richtigkeitsstandard</u> |
| .                  | Patientenprobe              |
| .                  | .                           |
| 35                 | <u>Präzisionsstandard</u>   |
| 36                 | Patientenprobe              |
| .                  | .                           |
| .                  | .                           |
| .                  | .                           |
| 62 ± 1..20         | <u>Richtigkeitsstandard</u> |
|                    | <u>Präzisionsstandard</u>   |

Abb. 2. Aufbau einer Tagescharge. Die ersten und die letzten beiden Standards folgen unmittelbar aufeinander. Die beiden mittleren werden von einigen Patientenproben unterbrochen.

## 5. Eigene Methoden

### 5.1 Vergleichende Untersuchungen von Meßwertverfahren (versch. Klinik-Kollektive, Wochentage)

Zunächst soll die Frage geklärt werden, inwieweit sich bei Patientenseren eine Wochentagsabhängigkeit der Analysenwerte bei Transaminasemessungen erkennen läßt. Weiterhin wird das Krankengut der chirurgischen (stationär) mit dem der medizinischen (ambulant, stationär) Klinik verglichen. Eine zusätzliche Gruppe, die Gruppe der Blutspender wird herangezogen, um Unterschiede der Transaminaseraten zu in Behandlung stehenden Personen deutlich zu machen.

Zur graphischen Darstellung der Verteilungen wurden wegen ihrer Anschaulichkeit Histogramme verwendet.

Für folgende Stichproben wurden die Verteilungen mittels eines ad hoc erstellten Programms auf der CDC 3300 des Rechenzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg ermittelt und graphisch dargestellt und zwar für alle bestimmten Enzymwerte der GPT und GOT:

Gesamtheit aller vorliegenden Werte  
Gesamtheit ohne Blutspender  
Blutspender  
Chirurgische Klinik (stationär)  
Medizinische Klinik (stationär)  
Medizinische Klinik ambulant  
Montag  
Dienstag  
Mittwoch  
Donnerstag  
Freitag

Der Vergleich der Histogramme erfolgte im Sinne einer Synopsis. Der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Verteilungen fand bei den Wochentagen Anwendung.

## 5.2 Datenanalysen zur Qualitätskontrolle

Der zweite, wichtigere Teil dieser Arbeit verfolgt das Ziel, die Qualitätskontrolle im klinisch chemischen Laboratorium effektiver zu machen. Dabei wurde insbesondere auf eine schnelle Verfügbarkeit der Kontrollergebnisse Wert gelegt, damit, wie LOTT (23) es fordert, eine rasche Rückkopplung zustande kommt, die für ein rechtzeitiges Eingreifen des Laborarztes in einen fehlerhaften Meßvorgang Voraussetzung ist.

Da die Qualitätskontrolle ursprünglich zur Überwachung von Fabrikprodukten entwickelt wurde (BÜTTNER u. Mitarb. (12); UHLMANN (39)) und erst in neuerer Zeit zur Kontrolle von chemischen Analysen eingesetzt wird, soll zuerst auf die Grundprinzipien der Fertigungsüberwachung eingegangen werden.

Eine Beschreibung des heute üblichen, auch im Erlanger Zentrallabor angewandten und von der Bundesärztekammer empfohlenen (29) Verfahrens der Qualitätskontrolle folgt.

Tabellarisch werden die Unterschiede des Mittelwertkontrollkartenverfahrens in der Industrie und des Einzelwertkontrollkartenverfahrens in der klinischen Chemie aufgezeigt.

Da das Einzelwertkontrollkartenverfahren nach unserer Meinung (dazu auch Abschnitt 7.6) bei der Überwachung nicht ausreichend ist, z.B. was die schnelle Erkennung von Trends und von vergrößerten Streuungen anbelangt, werden noch zwei zusätzliche Kontrollkarten eingeführt,

nachdem die Verteilungen bzw. Verteilungsfunktion des GPT-Präzisionsstandards als Histogramm und auf Wahrscheinlichkeitspapier dargestellt, und so die Existenz einer Normalverteilung graphisch nachgewiesen wurde.

Als zusätzliche Informationsquelle wird der Richtigkeitsstandard zur Präzisionskontrolle mitverwendet. Diese Möglichkeit gibt auch HENKEL (19) an.

Die über den Zeitraum von ca. 1 1/2 Jahren routinemäßig gemessenen Präzisions- und Richtigkeitsstandards bei GPT bieten die Möglichkeit, die Überwachung der Qualität mit jeweils 3 Kontrollkarten nachzuvollziehen. Dies geschieht in 4 Blöcken, da beim Richtigkeitsstandard während dieses Zeitraums dreimal die Charge gewechselt wurde.

Die Korrelationen der gemessenen Enzymaktivitäten von Präzisions- und Richtigkeitsstandard werden von 4 Diagrammen aufgezeigt.

Um die Auswertung der Kontrollkarten im Routinelaboratorium zu erleichtern, bzw. um sie ganz oder teilweise dem Computer überlassen zu können, wird ein Zahlencode eingeführt.

Dieser Schlüssel gibt an, welche Kontrollkarte oder -karten einen Fehler melden. Er wird für beide Standards täglich getrennt berechnet.

6. Verteilung der bestimmten Enzymwerte von  
verschiedenen Patientenkollektiven

Abbildung 3 bis 13 zeigt einzelne Patientenkollektive bei der GPT-Aktivitätsbestimmung. Abbildung 14 bis 24 zeigt Patientenkollektive bei der GOT-Aktivitätsbestimmung. Die Meßwerte beziehen sich auf Routineuntersuchungen des klinisch-chemischen Zentrallaboratoriums der Universität Erlangen im Zeitraum vom 11.11.74 bis zum 6.12.74 (4 Wochen). Als Klassenbreite bei der histographischen Darstellung wurde 1 gewählt.

6.1 Folgende Auffälligkeiten der verschiedenen Verteilungen können beobachtet werden:

6.1.1 Der bei beiden Enzymen am häufigsten gemessene Wert ist 7 mU/ml.

Ausnahmen sind die Blutspender bei GPT mit 5 mU/ml (Abb.5), das Kollektiv am Mittwoch bei GPT mit 5 mU/ml (Abb.11) und das Kollektiv der Chirurgischen Klinik bei GOT mit 13 mU/ml (Abb.17).

6.1.2 Alle Verteilungen mit Ausnahme der Blutspender (Abb.5,16) besitzen einen zweiten Gipfel. Dieser entsteht durch Addition von gesunden und pathologischen Teilkollektiven, wie sie überlicherweise in Kliniken zu finden sind. Abbildung 27 verdeutlicht diesen Sachverhalt.

6.1.3 Der Meßwert 6 mU/ml ist ungewöhnlich selten vertreten (Ausnahme: Blutspender bei GPT (Abb.5)). Es hat den Anschein, der Rechner meidet die Zahl 6. Eine Erklärung dieses Phänomens kann nicht gegeben werden.

- 6.1.4 Die unregelmäßigste Form der Verteilungskurven mit der größten Streubreite besitzen die Seren der Transaminasen in der Chirurgischen Klinik. Als Ursache ist sicher das charakteristische Patientengut anzusehen.
- 6.2 Um eine statistisch gesicherte Aussage über die Gleichheit der Wochentagsverteilungen machen zu können, wurde mit Hilfe des  $\chi^2$ -Mediantest überprüft, ob der Median der Gesamtverteilung auch die Verteilungen der einzelnen Wochentage symmetrisch teilt (PFANZAGL (27,S.166-191). Abbildung 25 zeigt den Test für GPT, Abbildung 26 für GOT. In beiden Fällen war keine Wochentagsabhängigkeit festzustellen.

- 6.3 Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Verteilungen, bis auf die anfangs erwähnten Ausnahmen, sich sehr ähneln.

Von einer Wochentagsabhängigkeit der Analysenergebnisse, sei es aufgrund psychologischer Einflüsse, denen das Laborpersonal ausgesetzt ist, oder sei es aufgrund schwankender Patientenseren, kann also kaum gesprochen werden.

Eine Abhängigkeit von der Herkunft der Patientenseren scheint aber vorzuliegen. Auffallend sind hierbei die Blutspender mit besonders geringer Streubreite und hohem Maximum, und die Patienten der Chirurgischen Klinik mit besonders großer Streubreite und niedrigem Maximum.



Abb. 3 Histogrammische Darstellung der Verteilung der gesamten Meßwerte von GPT

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| Anzahl der Fälle:                         | 1127 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7    |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 164  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 11   |



Abb. 4 GPT-Gesamtverteilung ohne Blutspender

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 911 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 139 |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 11  |

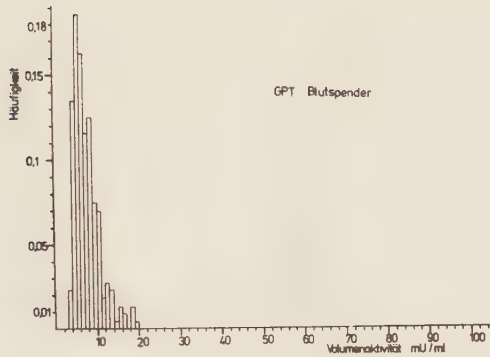


Abb. 5 GPT-Verteilung der Blutspender

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 216 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 5   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 40  |

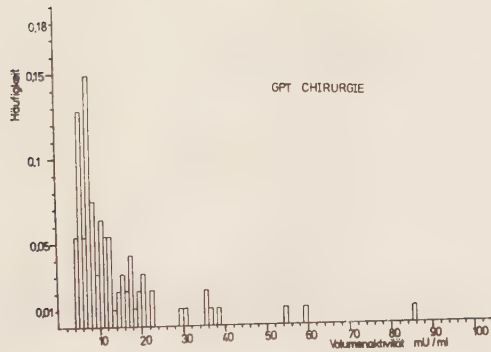


Abb. 6 GPT-Verteilung Chirurgische Klinik (stationär)

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Anzahl der Fälle:                         | 94 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 14 |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 35 |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 2  |

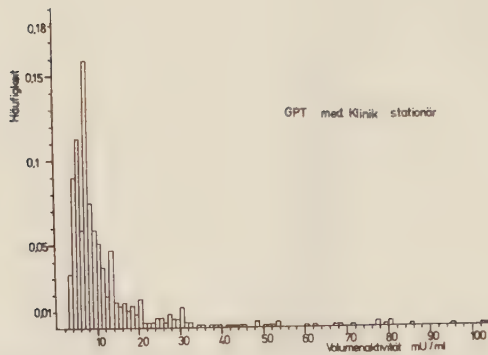


Abb. 7 GPT-Verteilung Medizinische Klinik stationär

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 580 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 92  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 7   |

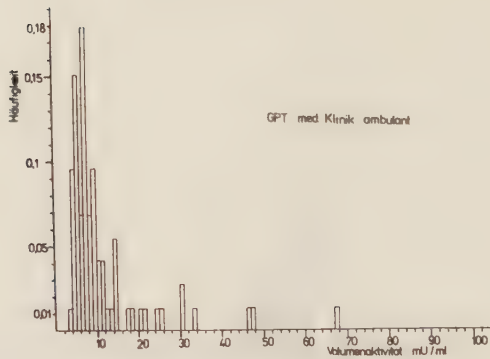


Abb. 8 GPT-Verteilung Medizinische Klinik ambulant

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Anzahl der Fälle:                         | 73 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 13 |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30 |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 2  |

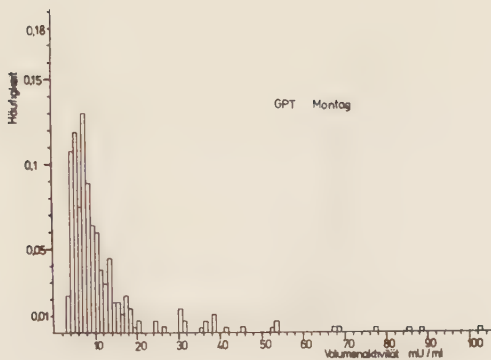


Abb. 9 GPT Verteilung am Montag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 270 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 35  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 4   |

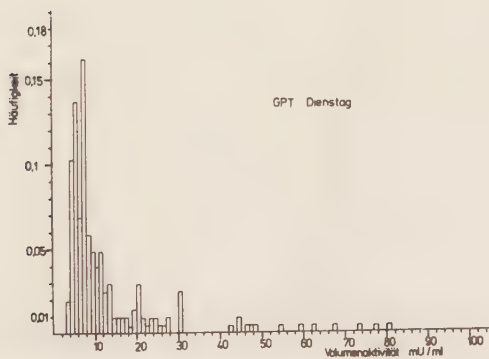


Abb. 10 GPT Verteilung am Dienstag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 205 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 35  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 30  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 5   |

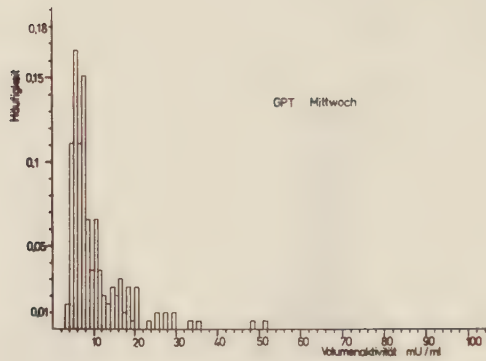
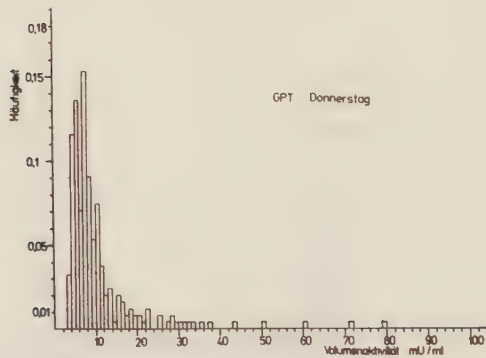


Abb. 11 GPT Verteilung am Mittwoch

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| Anzahl der Fälle:                         | 200  |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 5    |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 33   |
| Zweiter Gipfel bei:                       | (29) |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | (2)  |



Abbb. 12 GPT Verteilung am Donnerstag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 243 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 37  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 22  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 3   |

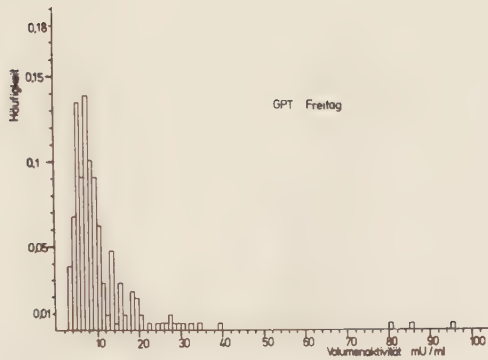


Abb. 13 .GPT Verteilung am Freitag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 209 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 29  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 27  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | ?   |

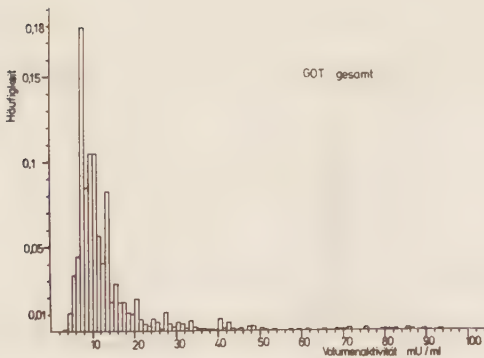


Abb. 14 GOT Gesamtverteilung

|                                           |      |
|-------------------------------------------|------|
| Anzahl der Fälle:                         | 1142 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7    |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 195  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 27   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 13   |

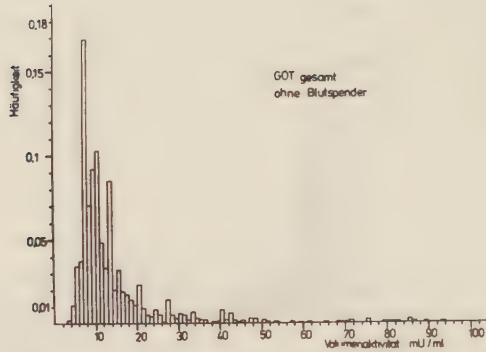


Abb. 15 GOT Gesamtverteilung ohne Blutspender

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 926 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 156 |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 27  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 13  |

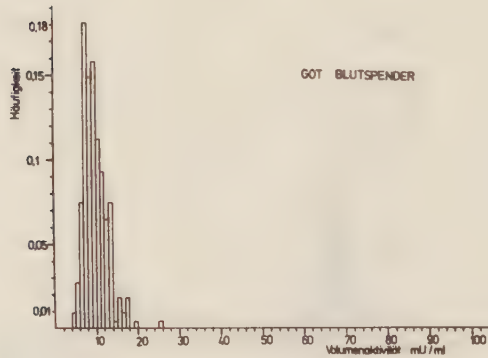


Abb. 16 GOT Verteilung der Blutspender

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 216 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 39  |

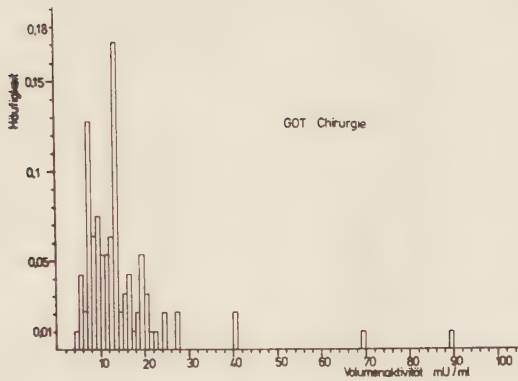


Abb. 17 GOT Verteilung Chirurgische Klinik stationär

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Anzahl der Fälle:                         | 94 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 13 |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 16 |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 40 |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 2  |

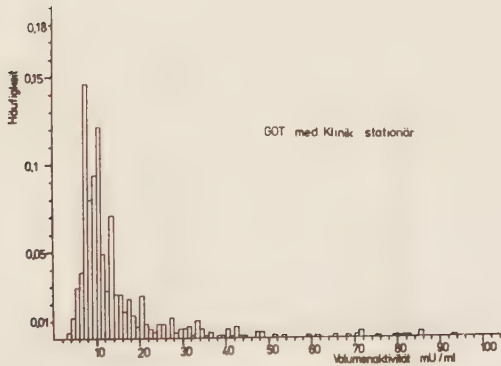


Abb. 18 GOT Verteilung Medizinische Klinik stationär

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 579 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 84  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 33  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 6   |

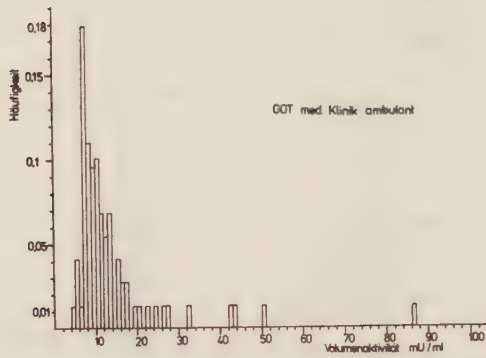


Abb. 19 GOT Verteilung Medizinische Klinik ambulant

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Anzahl der Fälle:                         | 73 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 13 |

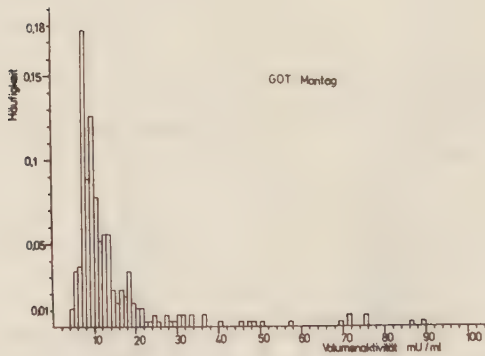


Abb. 20 GOT Verteilung am Montag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 272 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 48  |

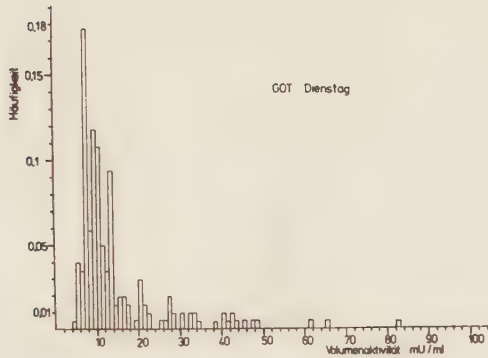


Abb. 21 GOT Verteilung am Dienstag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 204 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 36  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 27  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 4   |

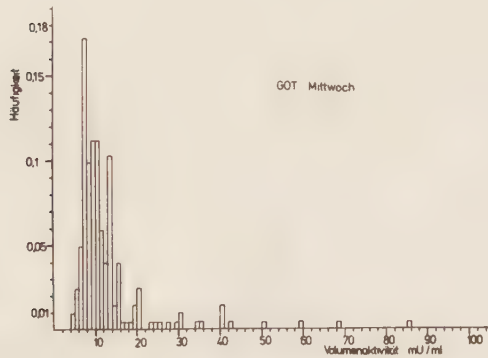


Abb. 22 GOT Verteilung am Mittwoch

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 204 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 35  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 40  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 3   |

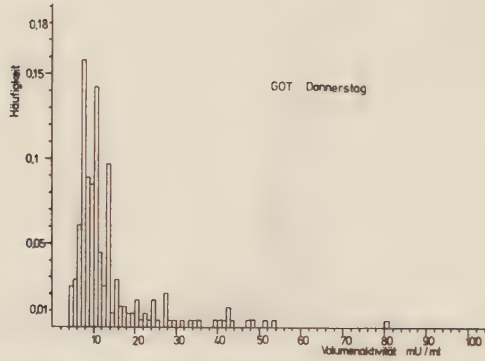


Abb. 23 GOT Verteilung an Donnerstag

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 248 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 39  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 27  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 5   |

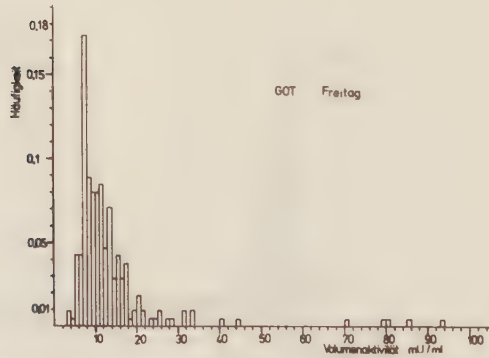


Abb. 24 GOT-Verteilung am Freitag:

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Anzahl der Fälle:                         | 214 |
| Klasse mit der größten Anzahl von Fällen: | 7   |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 37  |
| Zweiter Gipfel bei:                       | 25  |
| Anzahl in dieser Klasse:                  | 2   |

Abb. 25

Aufgliederung der Wochentagsverteilungen von GPT nach Anzahl der Werte links und rechts des Medians der Gesamtverteilung. Der Mediantest gibt keinerlei Anlaß zur Vermutung, daß ein Unterschied zwischen den Wochentagsverteilungen vorliegt.

|          | 3...7<br>links<br>$m_1$ | 8...199<br>Median<br>= 7,5<br>rechts<br>$m_2$ | zusammen<br>$m$ | $\frac{m^2}{m_1}$ |                    |
|----------|-------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| Mo       | 122                     | 143                                           | 265             | 56,16             |                    |
| Di       | 100                     | 100                                           | 200             | 50                | $V = 4,76$         |
| Mi       | 110                     | 88                                            | 198             | 61,11             | $\chi^2 = 9,5$ bei |
| Do       | 123                     | 115                                           | 238             | 63,56             | der 9 5 %          |
| Fr       | 98                      | 107                                           | 205             | 46,84             | Grenze             |
| $\Sigma$ | 553                     | 553                                           | 1106            | 277,69            |                    |

Abb. 26

Aufgliederung der Wochentagsverteilungen von GOT nach Anzahl der Werte links und rechts des Medians der Gesamtverteilung. Der Mediantest gibt keinerlei Anlaß zur Vermutung, daß ein Unterschied zwischen den Wochentagsverteilungen vorliegt.

|          | 3...9,49<br>links<br>$m_1$ | 9,5...<br>Median = 10<br>rechts<br>$m_2$ | zusammen<br>$m$ | $\frac{m^2}{m_1}$ |                |
|----------|----------------------------|------------------------------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Mo       | 138                        | 134                                      | 272             | 70,01             |                |
| Di       | 99                         | 105                                      | 204             | 48,04             | $V = 1$        |
| Mi       | 105                        | 99                                       | 204             | 54,04             | $\chi^2 = 9,5$ |
| Do       | 127                        | 121                                      | 248             | 65,03             | bei der        |
| Fr       | 102                        | 112                                      | 214             | 48,61             | 95 %           |
| $\Sigma$ | 571                        | 571                                      | 1142            | 285,75            | Grenze         |

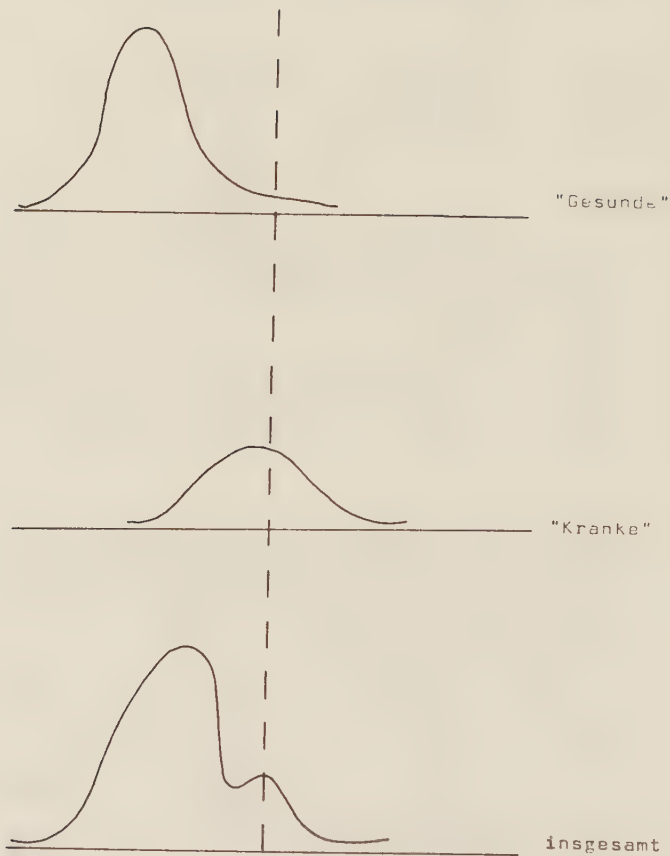


Abb. 27

Schematische Darstellung der Meßwertverteilung  
von Gesunden, Kranken und gemischten Kollektiven  
(KOLLER (22,S.145, 146).

## 7. Qualitätskontrolle

### 7.1 Grundprinzip der statistischen Qualitätskontrolle in der Industrie

Kontrollverfahren in der Industrie überwachen meist einen Produktions- oder Fertigungsprozeß. Dabei liegt oft eine ganz bestimmte Hypothese über die Größe des unbekannten Parameters  $\mu$  vor. Dieser hypothetische Wert, der mit  $\mu_0$  bezeichnet wird, kann z.B. ein vorgeschriebener Sollwert oder ein früherer Erwartungswert sein.

Ein geeigneter Test soll nun feststellen, ob der Unterschied zwischen dem aufgrund der Stichprobe ermittelte Wert  $\bar{x}$  und dem hypothetischen Wert  $\mu_0$  signifikant ist oder nicht.

Das kann dadurch geschehen, daß man die Testgröße  $u = (\bar{x} - \mu_0) \sqrt{n}/\sigma$  berechnet und feststellt, ob sie innerhalb vorgegebener Grenzen liegt.

$u$ : Testgröße

$\bar{x}$ : echter Mittelwert der Stichprobe

$\mu_0$ : hypothetischer Mittelwert

$\sigma$ : bekannte Standardabweichung

$n$ : Anzahl der Einzelstücke in der Stichprobe

Überschreitet die Testgröße  $u$  für eine Stichprobe einen Wert  $\lambda$ , so entspricht die Stichprobe nicht mehr den festgesetzten Qualitätsanforderungen. Eine derartige Entscheidung beinhaltet - wie alle statistischen Entscheidungen - eine gewisse Irrtumswahrscheinlichkeit.

(PFANZAGL (27)S. 90ff, S.106ff, S.202ff;

BÜTTNER u. Mitarb.(12) S. 337ff).

Mit Hilfe der Mittelwertkontrollkarte wird der geschilderte Signifikanztest graphisch durchgeführt: (Abb. 28a)

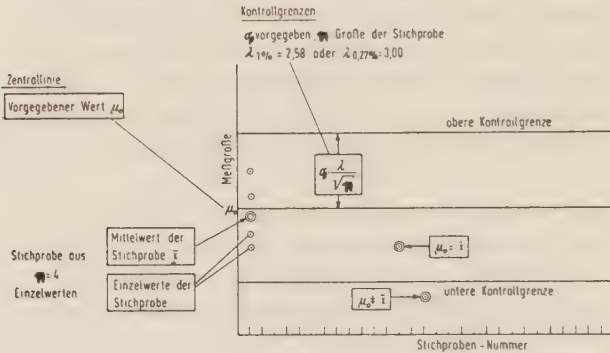


Abb. 28a

#### Konstruktion einer Mittelwert-Kontrollkarte

Abszisse: Stichprobennummer oder Datum; Ordinate: Meßgröße im geeigneten Maßstab, z. B. Konzentration. Der vorgegebene Wert wird als Zentrallinie eingezeichnet, die Kontrollgrenzen unter Berücksichtigung der vorgegebenen Standardabweichung berechnet.  
 [Aus H. Büttner, Z. klin. Chem. 5, 41 (1967)] (11)

Die Kontrollgrenzen werden folgendermaßen berechnet:

untere. Grenzen:  $\mu_0 - \lambda \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

obere Grenzen:  $\mu_0 + \lambda \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

$\lambda = 1,96$ : meist Warngrenzen (Sicherheitswahrscheinlichkeit: 95%)

$\lambda = 2,58$ : meist Kontrollgrenzen (Sicherheitswahrscheinlichkeit: 99%).

## 7.2 Grundprinzipien der statistischen Qualitätskontrolle in der klinischen Chemie

Mit einigen Abwandlungen wird das für die Industrie entwickelte Kontrollverfahren auch in der klinischen Chemie angewendet. Da es sich jedoch hier um verschiedene biologische Materialien handelt, deren Analysenergebnisse in unterschiedlicher Größe zu erwarten sind, kann das Produkt als solches nicht wie beim Fertigungsprozeß kontrolliert werden. Um aber die Präzision und die Richtigkeit der Analyse trotzdem überprüfen zu können, werden entsprechende Kontrollproben in die Serie eingestreut und überwacht.

(BÜTTNER (11); BÜTTNER u. Mitarb. (12); HENKEL (19); Richtlinien der Bundesärztekammer (29)).

### 7.2.1 Präzisionskontrolle

In einer Vorperiode von mindestens 20 Analysen werden Schätzwerte für den Mittelwert  $\mu$  und die Standardabweichung  $\sigma$  eines Poolserums ermittelt. Diese Schätzwerte sollen  $\bar{x}$  und  $s$  heißen.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Schätzwert für:

obere Kontrollgrenze:  $\bar{x} + 3s$

obere Warngrenze:  $\bar{x} + 2s$

Mittelwert:  $\bar{x}$

untere Warngrenze:  $\bar{x} - 2s$

untere Kontrollgrenze:  $\bar{x} - 3s$

Mit Hilfe der so berechneten Grenzen wird eine Kontrollkarte aufgebaut. Die bei der täglichen Messung der Präzisionskontrollproben anfallenden einzelnen Analyseergebnisse werden in die Kontrollkarte eingetragen (Abb. 28b). Überschreitet bzw. unterschreitet ein Wert die 3s-Grenze, muß das Verfahren überprüft und die Serie eventuell wiederholt werden. Das Verfahren überwacht Einzelwerte und wird demzufolge im Gegensatz zur Mittelwertkontrolle der Industrie als Einzelwertkontrolle bezeichnet (PFANZAGL (27)S.110).

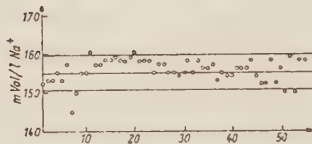


Abb. 28b Beispiel einer Kontrollkarte. Bestimmung von Na mit Flammenphotometer Eppendorf, eingefrorenes Poolserum. Abszisse laufende Nummer (BÜTTNER (11)).

Zusätzlich zur Einzelwertkontrolle werden noch 3 weitere Kriterien zur Entscheidung: "Analyse außer Kontrolle" angegeben, nämlich 7 aufeinanderfolgende Werte auf einer Seite, 7 Werte ansteigend und 7 Werte abfallend (BÜTTNER (11)) (Abb.29).

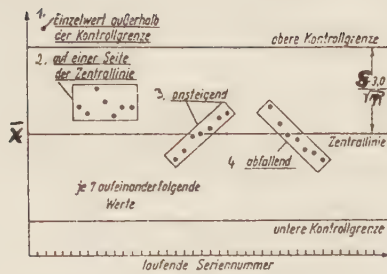


Abb.29 4 Kriterien zur Entscheidung "Analyse außer Kontrolle" (aus BÜTTNER (11)).

Einzelwert außerhalb der Kontrollgrenze  
7 aufeinanderfolgende Werte auf einer  
Seite der Zentrallinie

7 aufeinanderfolgende Werte ansteigend  
7 aufeinanderfolgende Werte abfallend

### 7.2.2 Richtigkeitskontrolle

Im Gegensatz zu den Präzisionskontrollproben ist bei den Richtigkeitskontrollproben der Sollwert bekannt. Folgendes Verfahren ist üblich:

Die Richtigkeit einer Analysenserie soll dann als ausreichend angesehen werden, wenn die prozentuale Abweichung vom Sollwert

$$V(\%) = \frac{(\text{Sollwert} - \text{Istwert}) \cdot 100}{\text{Sollwert}}$$

nicht größer ist, als das Dreifache der Standardabweichung von Tag zu Tag der gleichen Methode (ausgedrückt als Variationskoeffizient).

Als größte prozentuale Abweichung sind bei Enzymaktivitätsbestimmungen 20% zugelassen.

(Firmendruckschrift (5) B. Richtigkeitskontrolle; BÜTTNER u. Mitarb. (12) S. 347).

Die Kritik dieses Verfahrens soll künftigen Arbeiten überlassen bleiben, da diese Arbeit nur die Präzisionskontrolle behandelt.

- 7.2.3 In der klinischen Chemie wird zusätzlich eine sogenannte "Range-Karte" und eine "kumulative Summenkarte" vorgeschlagen (BÜTTNER (10)). Letztere erweist sich vor allem zur frühzeitigen Erkennung von Trends als sehr brauchbar. Ihre Anwendung ist aufgrund des hohen Aufwandes eingeschränkt.

7.3 Unterschiede des Mittelwertkontrollkartenverfahrens in der Industrie und des Einzelwertkontrollkartenverfahrens in der klinischen.

|                                            | Industrie                 | klinische Chemie                         |
|--------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Stichprobengröße                           | angemessen                | 1                                        |
| Material der Stichprobe                    | Produkt                   | Testmaterial                             |
| Beziehung zw. Stichprobe u. Meßbereich     | aus dem ganzen Meßbereich | nur ein Punkt des Meßbereichs            |
| Konsequenz bei Kontrollgrenzüberschreitung | Abbruch, Neujustierung    | Entscheidung im Ermessen des Laborarztes |

Abb. 30 Unterschiede des Mittelwertkontrollkartenverfahrens in der Industrie und des üblichen Einzelwertkontrollkartenverfahrens in der klinischen Chemie.

Obwohl sich auf den ersten Blick die Kontrollverfahren in der Industrie und in der klinischen Chemie sehr ähneln, gibt es doch einige gravierende Unterschiede, die ein Überdenken des klinischen Verfahrens erforderlich machen (Abb. 30). Während in der Industrie die Stichprobengröße angemessen ist, muß in der klinischen Chemie mit einer einzigen Stichprobe gearbeitet werden, die lediglich

Testmaterial, nicht das Patientenserum enthält und nur einen Punkt des Meßbereichs ausfüllt. Auch die Folge einer Grenzüberschreitung ist keineswegs festgelegt, sondern hängt vom Ermessen des Laborarztes ab.

- 7.4 Folgende Fehler können vom empfohlenen Kontrollverfahren (Richtlinien der Bundesärztekammer (29)) nicht oder nur unzulänglich, d.h. optisch und ohne Unterstützung des Computers erfaßt werden: Zu große Streuung (Abb. 31), Tagesmittelwert zu groß oder zu klein (Abb. 32), Abwanderung des Mittelwerts einer Richtung (Abb. 35), Trend (Abb. 34).

Abb. 31 Zu große Streuung



Abb. 32 Tagesmittelwert zu groß oder zu klein  
Sonderfall des Trends

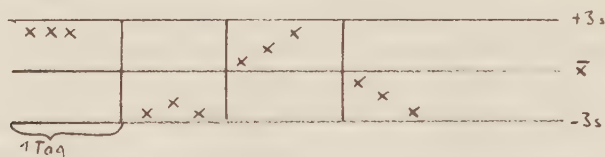


Abb. 33 Abwanderung des Mittelwerts in einer Richtung



Abb. 34 Trend



Es liegt nahe, die Auswertung der Kontrollproben zu erweitern, um damit einige dieser Fehler zu überdecken und zu erkennen. Diese Auswertung soll vom Computer übernommen werden können. Da man die Dokumentation in Großlaboratorien bereits oft mit Hilfe von Datenverarbeitungsanlagen durchführt, würden, falls man die später angeführten Anregungen aufgreift, die laufenden Kosten nicht ansteigen. Auch der experimentelle Aufwand im Laboratorium würde sich nicht erhöhen, da hier keine Änderung vorgenommen werden müßte.

- 7.5 Zunächst soll die Verteilung des Präzisionsstandards über den Zeitraum vom 26.3.73 bis zum 4.9.74 untersucht werden. Insbesondere interessiert, ob eine Normalverteilung vorliegt oder nicht.

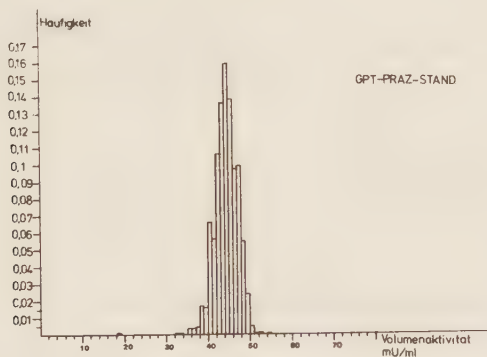


Abb. 35 Histogramm des Präzisionsstandards vom 26.3.73 bis zum 4.9.74  
Anzahl der Werte: 1057

Abbildung 35 zeigt die Verteilung des Präzisionsstandards über 1 1/2 Jahre.

Die weitere Auswertung des Präzisionsstandards setzt die Existenz einer Normalverteilung voraus. Die Prüfung auf Normalverteilung wird mit Hilfe des Wahrscheinlichkeitsnetzes vorgenommen. Bei diesem Netz ist die Abszisse gleichmäßig, die Ordinate nach dem Gaußschen Integral geteilt. Eingetragen werden die Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl. Geben die eingezeichneten Punkte eine Gerade wieder, liegt eine Normalverteilung vor. (dazu auch BÜTTNER u. Mitarb. (12) S. 316 ff).

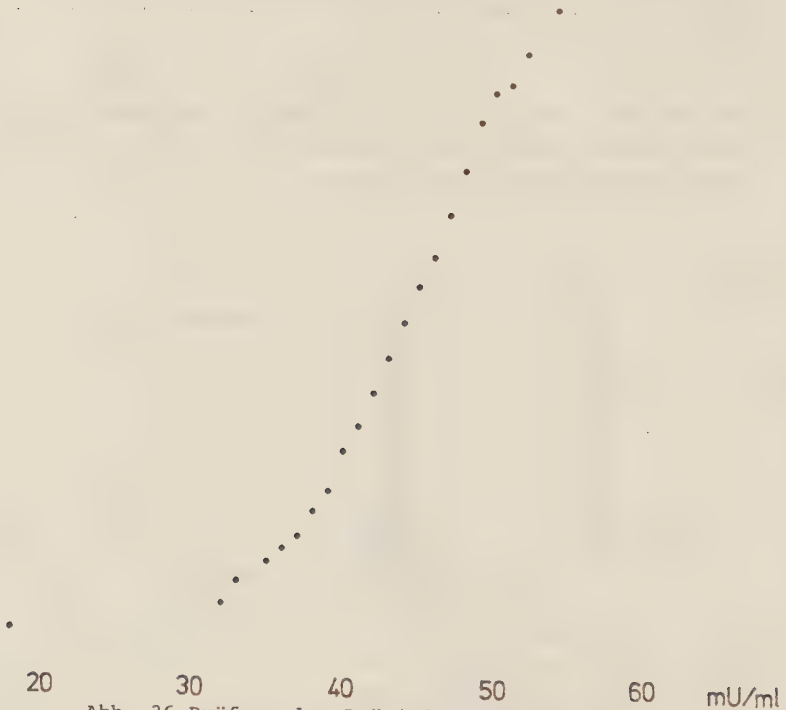


Abb. 36 Prüfung des Präzisionsstandards auf Normalverteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz

Anzahl der Fälle: 1057

Eine angenäherte Normalverteilung kann also angenommen werden.

## 7.6 Einzelwertkontrollkarte

Diese Kontrollkarte- üblicher- aber unkorrekter-  
weise als Mittelwertkontrollkarte bezeichnet -  
wurde mit der Bezeichnung "Einzelwertkontrollkarte"  
übernommen.

Überwacht wird  $x_{ij}$ .

Definition:  $x_{ij}$  ist die i-te Probe am j-ten Tag.

Die Anzahl der Stichproben m pro Tag ist durch die  
Gegebenheiten im Laboratorium mit 3 vorgegeben  
(Abschnitt 4).

Erwartungstreuer Schätzer für:

den Tagesmittelwert:  $\bar{x}_j = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_{ij}$

den Mittelwert einer

Charge (alle 4-5 Monate  
neuer Richtigkeitsstandard):

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \bar{x}_j$$

die Tagesstreuung:

$$s_j = \frac{1}{\gamma_m} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{m-1}}$$

$\frac{1}{\gamma_m}$  ist ein Faktor, der die Schätzung erwartungs-  
treu macht.  $\frac{1}{\gamma_3} = 1,128$  UHLMANN (40) S.46,60,61)

# die Streuung einer Charge:

Es gibt 2 Berechnungsmöglichkeiten:

$$a) \quad \hat{s} = \frac{\sum_{j=1}^n s_j}{n}$$

$$b) \quad s = \frac{1}{\sqrt{m \cdot n}} \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m (x_{ij} - \bar{x})^2}{(m \cdot n) - 1}}$$

Für große  $m \cdot n$  ist  $\frac{1}{\sqrt{m}} \approx 1$ . Z.B.  $\frac{1}{\sqrt{20}} = 1,015$  (UHLMANN (39)). Da sowohl  $\hat{s}$  als auch  $s$  erwartungstreu sind, werden beide Streuungen zur Berechnung der Kontrollgrenzen ( $3\hat{s}$  bzw.  $3s$ -Grenzen) herangezogen (Abschnitt 7.12 und 7.13). Lediglich der Kontrollcode (Abschnitt 7.11) bezieht sich nur auf die aus  $\hat{s}$  berechneten Grenzen. Da, wie sich herausstellte, die  $3\hat{s}$ -Grenzen enger als die  $3s$ -Grenzen sind, wird ein Alarm frühzeitiger ausgelöst.

Anstelle eines Vorlaufs wird die gesamte Charge zur Berechnung des Mittelwerts  $\bar{x}$  und der Streuungen  $\hat{s}$  und  $s$  herangezogen. Dies ist nur deshalb möglich, weil sämtliche Meßwerte bereits bei Beginn der Berechnung zur Verfügung standen. In der Praxis muß weiterhin ein Vorlauf verwendet werden.

## 7.7 Mittelwertkontrollkarte

Diese echte Mittelwertkontrollkarte  
überwacht  $\bar{x}_j$

Erwartungstreuer Schätzer für:

den Tagesmittelwert:  $\bar{x}_j$  (Abschnitt 7.6)

den Mittelwert einer  
Charge  $\bar{x}$  (Abschnitt 7.6)

die Streuung der  
Tagesmittelwerte:  $\bar{s} = \frac{\hat{s}}{\sqrt{m}}$  ( $\hat{s}$  : Abschnitt 7.6)

Mit Hilfe der Mittelwertkontrollkarte können  
die in Abbildung 32 und teilweise die in Ab-  
bildung 33 beschriebenen Fehler erkannt werden,  
nämlich die Vergrößerung bzw. Verkleinerung und  
die Abwanderung des Tagesmittelwertes.

## 7.8 Einführung einer Streuungskarte

Überwacht wird hierbei  $s_j$

Die Kontrollgrenzen werden folgendermaßen berechnet:

$\frac{s_j^2}{\hat{s}^2} (m-1)$  ist  $\chi^2$  verteilt mit  $m-1$  Freiheitsgraden

$$a_s \leq (m-1) \frac{s_j^2}{\hat{s}^2} \leq b_s$$

$$\frac{a_s \cdot \hat{s}^2}{m-1} \leq s_j^2 \leq \frac{b_s \cdot \hat{s}^2}{m-1}$$

$$\hat{s} \cdot \sqrt{\frac{a_s}{m-1}} \leq s_j \leq \sqrt{\frac{b_s}{m-1}} \cdot \hat{s}$$

$$\hat{s} \cdot A_s \leq s_j \leq B_s \cdot \hat{s}$$

Die Schranken  $A_s$  und  $B_s$  kann man einschlägigen Tabellen entnehmen (UHLMANN (39) S168).

Als Sicherheitswahrscheinlichkeit  $\beta$  wurde 95% gewählt. Der in Abbildung 31 dargestellte Fehler kann mit einer Streuungskarte erfaßt werden (zu große Streuung).

Die Mittelwert- und die Streuungskontrollkarte sind statistisch voneinander unabhängig (UHLMANN (40) S. 170).

### 7.9 Richtigkeitsstandard als zusätzliche Präzisionskontrolle.

Um zusätzlich Information über die Qualität des Analyseverfahrens zu erhalten, wurde der Richtigkeitsstandard außer zur Richtigkeitskontrolle noch zusätzlich zur Präzisionskontrolle eingesetzt. Die Berechnung der entsprechenden Grenzen erfolgt in gleicher Weise wie beim Präzisionsstandard. Diese Einsatzmöglichkeit des Richtigkeitsstandards wird auch von (HENKEL (19) S.367) angegeben:

"Die Serien mit einem bekannten Gehalt der zu analysierenden Substanzen erlauben einmal die Feststellung von zufälligen Fehlern, d.h. die Präzisionskontrolle, zum anderen die Feststellung von systematischen Fehlern, d.h. die Richtigkeitskontrolle".

Wie aus Abschnitt 4 zu entnehmen ist, werden in Erlangen pro Tag ebenfalls 3 Proben des Richtigkeitsstandards analysiert.

### 7.10 Zusammenfassung aller zur Verfügung stehenden Kontrollkarten

|                         | Präz.-Standard | Richt.-Standard |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Einzelwertkontrollkarte | $x_i$          | $x_i$           |
| Mittelwertkontrollkarte | $\bar{x}_j$    | $\bar{x}_j$     |
| Streuungskontrollkarte  | $s_j$          | $s_j$           |


  
überwachte Größen

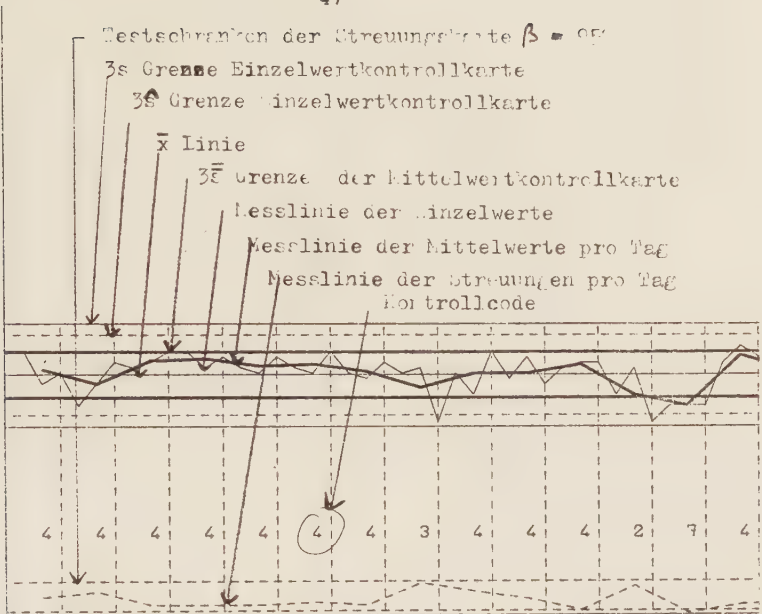
- 7.11 Um eine Auswertung der Kontrollkarten im praktischen Betrieb zu erleichtern, wurde folgender Kontrollcode eingeführt:

| Code | Einzelwert-<br>kontrollkarte | Mittelwert-<br>kontrollkarte | Streuungs-<br>kontrollkarte |
|------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1    |                              |                              | Fehler                      |
| 2    | Fehler                       |                              |                             |
| 3    | Fehler                       |                              | Fehler                      |
| 4    |                              |                              |                             |
| 5    |                              | Fehler                       |                             |
| 6    | Fehler                       | Fehler                       |                             |
| 7    |                              | Fehler                       | Fehler                      |
| 8    | Fehler                       | Fehler                       | Fehler                      |

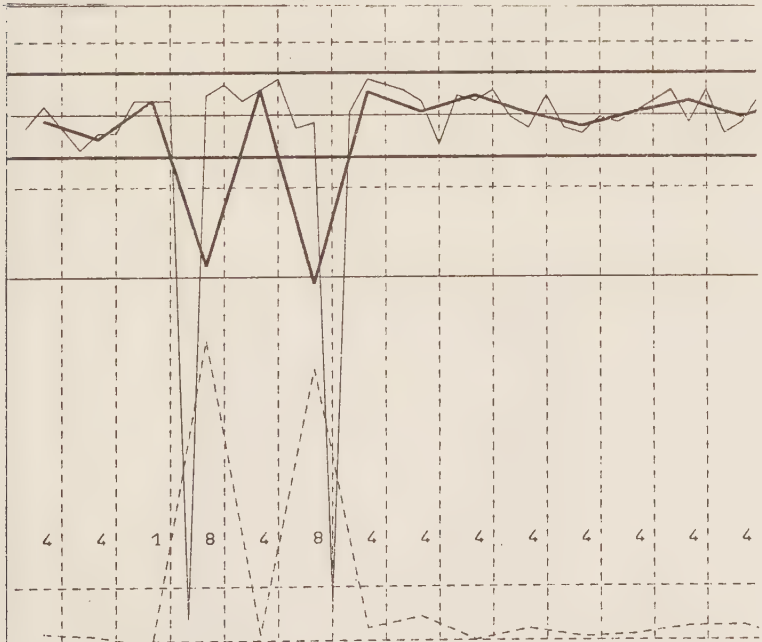
#### 7.12 Die praktische Ausführung der Karten

Zur Erläuterung des Zeichenmodus dienen nachfolgend die willkürlich herausgegriffenen Abschnitte der Kontrolldiagramme vom 12.10.73 bis zum 31.10.73. Die Diagramme wurden mit Hilfe eines Computers geplottet.

Abbildung 37 zeigt 14 Arbeitstage.



12.10.73 PRÄZ.-STAND.



12.10.73 RICHT.-STAND.

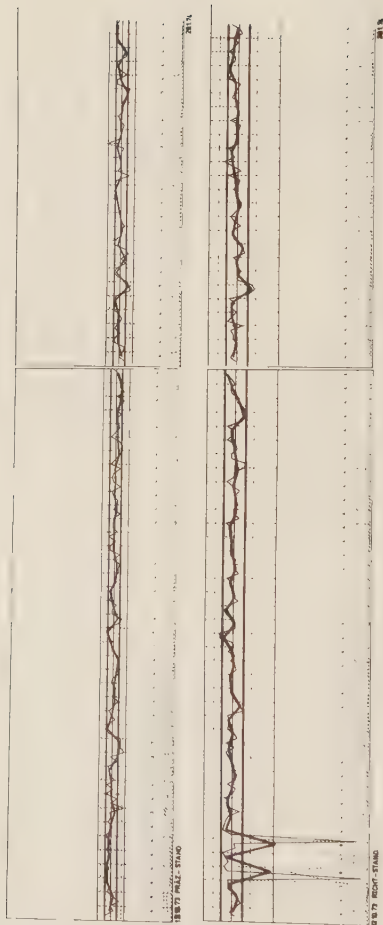
Abb. 37 Ausschnitt der erstellten Kontrollkarten zum Zwecke der Zeichenerklärung.

7.13 Die Kontrolldiagramme vom 26.3.73 bis zum 4.9.74 werden in Abbildung 37 bis 41 explizit ausgeführt. Um einen Vergleich der Tagesergebnisse beider Standards, zu ermöglichen, wurden die Diagramme a, und b, untereinander abgebildet. Die Tabelle gibt die dazugehörigen numerischen Werte an.

Die Aufgliederung in vier Chargen ergab sich durch den dreimaligen Chargenwechsel des Richtigkeitsstandards während des beobachteten Zeitraums.

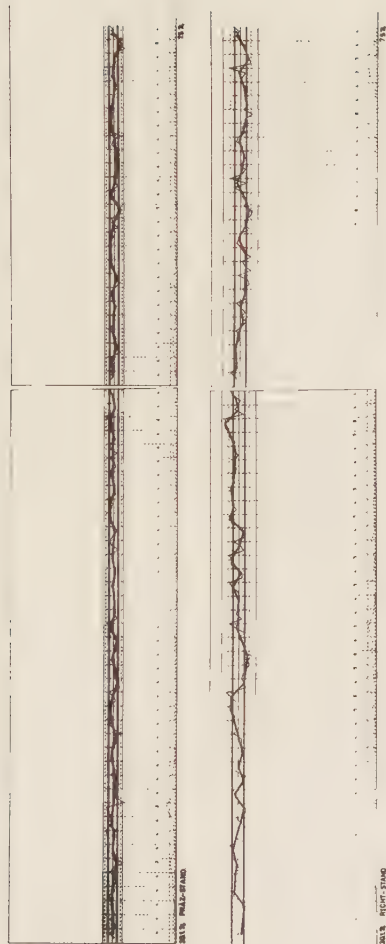


Abb. 38 Kontrolldiagramme beider Standards vom 26.373 bis zum 10.10.73



| a, Präz. stand.                 |      | b, Richt. stand. |       |
|---------------------------------|------|------------------|-------|
| $\bar{x}$                       | 43,7 | 97,4             |       |
| 3s-Grenzen                      | 36,3 | 51,0             | 110,7 |
| 3s-Grenzen                      | 34,1 | 53,2             | 127,4 |
| 3s-Grenzen                      | 39,4 | 47,9             | 105,1 |
| Testschranken<br>d. Steuungskr. | 0,49 | 5,90             | 10,72 |

Abb. 39 Kontrollidiagramme beider Standards vom 12.10.73 bis zum 29.1.74



| x                               | a, Prüz.stand |      | n, Richt.stand |       |
|---------------------------------|---------------|------|----------------|-------|
|                                 | 44,4          |      | 97,1           |       |
| 3s-Grenzen                      | 38,8          | 49,9 | 89,9           | 104,3 |
| 3s-Grenzen                      | 37,5          | 51,2 | 84,9           | 109,3 |
| 3s-Grenzen                      | 41,2          | 47,6 | 93,0           | 101,3 |
| Testschranken<br>d. Streuungsk. | 0,37          | 4,47 | 0,47           | 5,77  |

Abb. 40 Kontrolldiagramme bei der Standards vom 30.1.74 bis zum 7.5.74

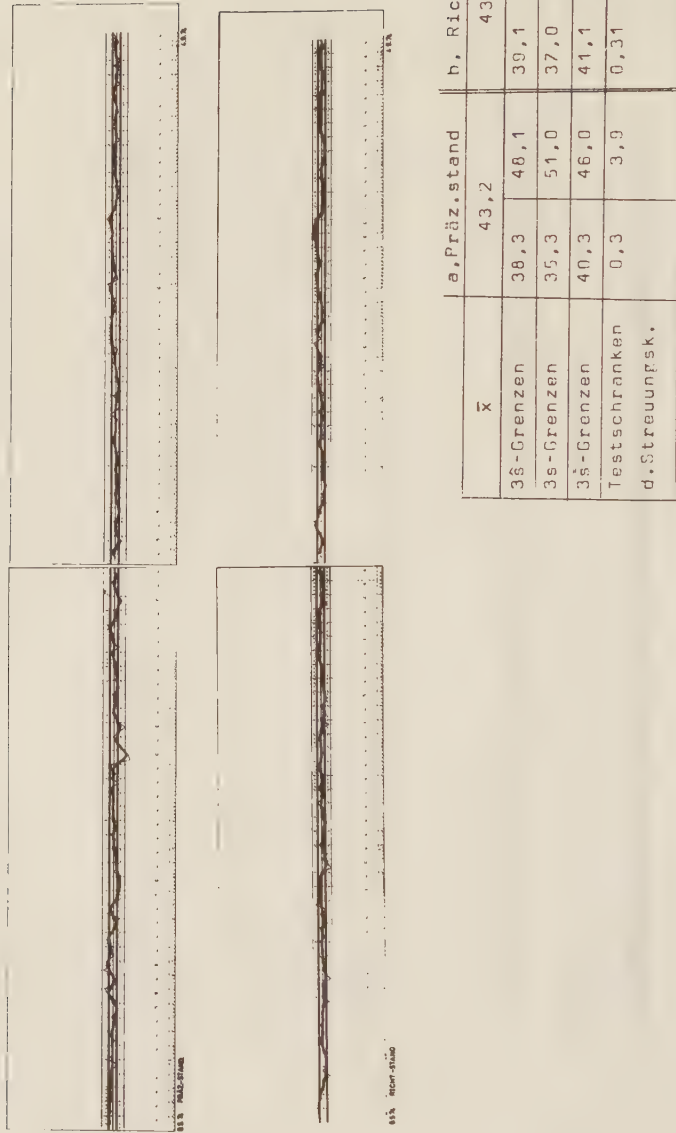


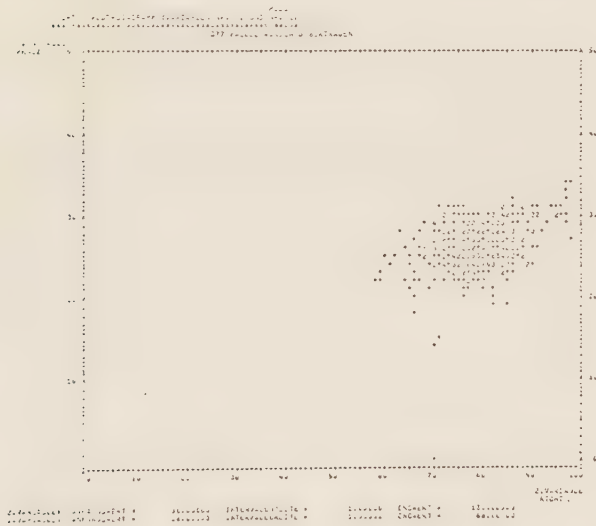
Abb. 41 Kontrolldiagramme beider Standards vom 8.5.74 bis 4.9.74

7.14 Von besonderem Interesse ist die mögliche Übereinstimmung beider Standardmeßwerte (Präzisions- und Richtigkeitsstandard). Um hierüber eine Aussage machen zu können, wurden beide Werte graphisch korreliert (Abbildung 42 bis 45). Da der Richtigkeitsstandard in 4 Chargen vorliegt, ergeben sich 4 Diagramme. Die Benennung der Meßwerte lautet: mU/ml.

\*bedeutet: Diese Kombination kommt 1 mal vor.

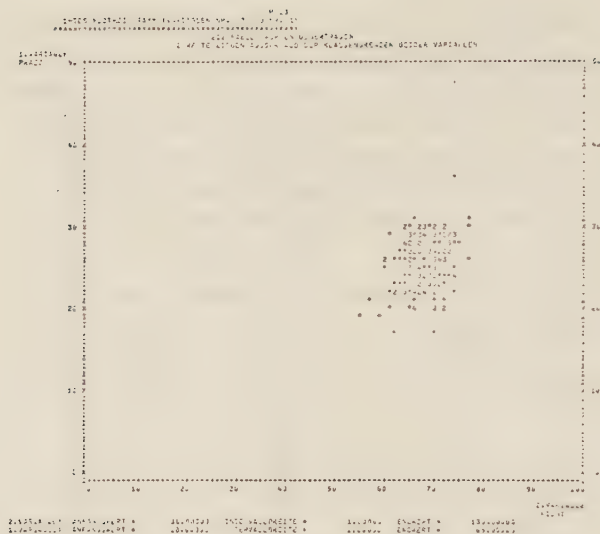
(Ziffer) bedeutet: " (Ziffer)mal vor.

A bedeutet: " 10-14 mal vor.



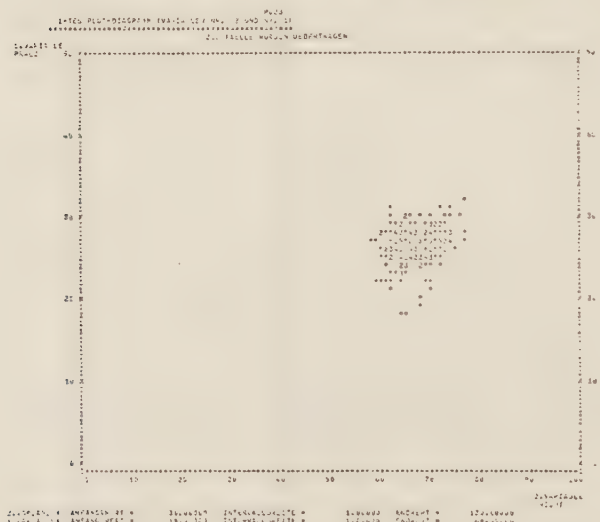
Korrelationskoeffizient: 0,3722

Abb. 42 Korrelationsdiagramm beider Standardmeßwerte vom 26.3.73 bis zum 10.10.73



Korrelationskoeffizient: 0,033

Abb.43 Korrelationsdiagramm beider Standardmeß-  
werte vom 12.10.73 bis zum 29.1.74

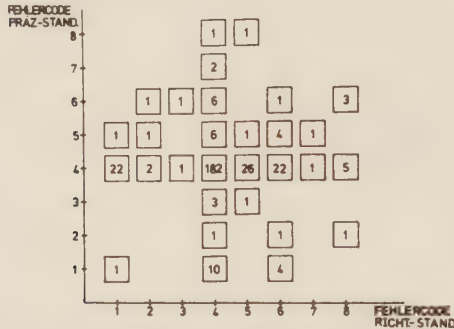


Korrelationskoeffizient: 0,2792

Abb. 44 Korrelationsdiagramm beider Standardmeß-  
werte vom 30.1.74 bis zum 7.4.74



7.15 Ebenso wie die Meßwerte lassen sich auch die Fehlercodes beider Kontrolldiagramme in Beziehung setzen.



Tage insgesamt: 312

Abb. 46 Anzahl der einzelnen vorkommenden Fehlercodekombinationen.

Abb. 46 zeigt, daß es an 182 Tagen die Fehlercodekombination 4-4 gab, d.h. kein Fehler lag vor.

Sehr häufig meldet die Mittelwertkontrollkarte des Richtigkeitsstandards einen Fehler (26 mal 5-4). Fast ebenso häufig (22mal) fiel der Einzel- und der Mittelwert des Richtigkeitsstandards aus den Grenzen (6-4).

21 mal hätte das übliche Einzelwertkontrollverfahren einen Fehler angezeigt. 130 mal zeigt dieses Verfahren einen Fehler an.

Teilweise kann von der Kombination der Fehlercodes direkt auf die Ursache des Fehlers geschlossen werden. So ist es bei der Kombination 5-4 sehr wahrscheinlich, daß nicht das Verfahren außer Kontrolle ist, sondern der Richtigkeitsstandard eine Veränderung erlitten hat.

## 7.16 Ergebnis

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit stellt einen Vorschlag für eine erweiterte Qualitätskontrolle im medizinisch klinischen Laboratorium dar. Es wurde speziell von den Gegebenheiten des Erlanger Zentral-laboratoriums der Medizinischen Universitätsklinik ausgegangen, obwohl die Flexibilität des Verfahrens eine Anpassung an andere Gegebenheiten möglich macht. Auch die Anwendung auf GPT-Enzymaktivitätsbestimmungen hat nur exemplarischen Charakter.

Das Verfahren besteht darin, zusätzlich zur üblichen Einzelwertkontrollkarte, berechnet aus Meßwerten des Präzisionsstandards, eine Mittelwertkontrollkarte und eine Streuungskontrollkarte einzuführen.

Weiterhin wurde auch der Richtigkeitsstandard zur Präzisionskontrolle hinzugezogen. Auch für ihn wurden die drei zuvor genannten Kontrollkarten eingeführt. Es ergeben sich also 5 zusätzliche Kontrollkarten.

Ein spezieller Kontrollcode erleichtert bzw. ermöglicht die Überwachung mit Hilfe eines Computers.

Vorteile des Verfahrens:

- a) der experimentelle Aufwand wird nicht vergrößert.
- b) die Kontrolle wird verbessert durch bloße Erweiterung der Informationsverarbeitung
- c) automatische Auswertung der Kontrollkarten ist möglich
- d) Fehler werden sehr schnell erkannt. Das Verfahren eignet sich daher zur täglichen Kurzzeitkontrolle. Die von LOTT (23) geforderte Rückkopplung von der Kontrolle zum Personal ist damit erreicht. (BÜTTNER (10) S113) weist übrigens auch auf die "Unmöglichkeit der

Standardkontrollkarten hin, Störungen der zu kontrollierenden Analysenmethode bereits zu Beginn zu erfassen".

Obwohl im automatisierten klinisch-chemischen Laboratorium die Gefahr für das Auftreten psychologisch bedingter Fehler nicht sehr groß ist, kann eine strenge Kontrolle nur von Nutzen sein. Diese erfüllt jedoch nur dann ihren Zweck, wenn der Kontrollbericht noch am selben Tag und nicht erst Tage oder Wochen später vorliegt. So entsteht eine effektive Rückkopplung zwischen Laborpersonal und Kontrollsystem.

Der zweite Teil der Arbeit beschreibt ein Kontrollverfahren, das diesem Anspruch genügt, dabei aber den bestehenden experimentellen Aufwand nicht vergrößert.

## 8. Diskussion

Einige Autoren beschäftigen sich mit einer Erweiterung bzw. Verbesserung der Qualitätskontrolle im medizinisch klinischen Laboratorium.

HOFFMANN (20); HOFFMANN u. Mitarb. (21); GLICK (14); MARONDE u. Mitarb. (24); REED (28); TALLEY (37); BEGTRUP u. Mitarb. (4); schlagen Verfahren vor, die zur Qualitätskontrolle Kerndaten aus Patientenwerten verwenden. Diese Verfahren sind aber, wie STAMM (33) nachweist, bei weniger als 50 Patientenwerten pro Tag, nicht so leistungsfähig, wie das Kontrollprobenverfahren.

HEGGEN u. Mitarb. (18) benötigen für ihre sogenannte "Mean Range Control Chart" mindestens 12 Messungen pro Tag. Ihr Verfahren ist im Normalfall nicht anwendbar, da finanzielle Gründe gegen die Vermehrung der Standardproben sprechen.

BÜTTNER (10) schlägt zur schnellen Erfassung einer Störung die kumulative Summenkarte vor, deren Verwendbarkeit in weiteren Vorstudien geprüft wird.

Die von BÜTTNER (10) beschriebene Mittelwertkontrollkarte in der klinischen Chemie entspricht in der vorliegenden Arbeit der Einzelkontrollkarte, da mit ihr keine Mittelwerte, sondern Einzelwerte überwacht werden. Die hier neu eingeführten Mittelwertkontrollkarte entspricht der in der Industrie verwendeten Karte, da sie tatsächlich Mittelwerte überwacht (UHLMANN (39) S163).

BÜTTNER (10) schlägt weiterhin die sogenannte Range-Karte zur Streuungsüberwachung speziell bei Doppelbestimmungen vor. Zur Schätzung der Streuung dient

die Spannweite R. Jedoch führt s als Schätzer für  $\sigma$  mit größerer Wahrscheinlichkeit zur Entdeckung einer eventuellen Abweichung als R als Schätzer (UHLMANN (39) S174).

Die von WAGNER (40) und LOTT (23) bei nicht- oder halbautomatisch arbeitenden klinisch chemischen Laboratorien festgestellten psychologischen Fehler konnten im vollautomatischen Laboratorium in Bezug auf die Wochentagsabhängigkeit nicht festgestellt werden.

## 9. Zusammenfassung

Diese Arbeit, die als Vorstudie für die Erstellung eines neuen Gütekontrollprogramms im klinisch-chemischen Laboratorium dient, untersucht die routinemäßig von einem Autoanalyser gemessenen Aktivitäten der Enzyme GPT und GOT. Dabei werden die Patientenwerte über einen Zeitraum von einem Monat, die Meßwerte des Präzisions- und Richtigkeitsstandards über einen Zeitraum von 1 1/2 Jahren beobachtet.

Die Auswertung der untersuchten Patientenserien beantwortet die Frage, ob bei Transaminasen eine Wochentagsabhängigkeit und eine Klinikabhängigkeit vorliegt. Es zeigt sich, daß keine Wochentagsabhängigkeit, wohl aber eine Klinikabhängigkeit besteht. So zeichnen sich Blutspender durch eine besonders geringe, Patienten der Chirurgischen Klinik durch eine besonders große Streubreite aus. Sowohl die ambulanten wie die stationären Patienten der Medizinischen Klinik nehmen eine mittlere Position ein.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung der Kontrollstandardwerte und dem Versuch, die Präzisionskontrolle im klinischen Labor zu verbessern. Nach einer kurzen Schilderung der industriellen Qualitätskontrolle einerseits und der klinisch-chemischen Qualitätskontrolle andererseits werden deren Unterschiede deutlich gemacht. Es folgt eine Aufstellung der Mängel des in der klinischen Chemie üblichen Verfahrens. Die Prüfung des Präzisionsstandards auf das Vorhandensein einer Normalverteilung ermöglicht die Weiterverwendung einer Einzelwertkarte und die Neueinführung einer Mittelwert- und einer Streuungskarte. Mit dem auch zur Präzisionskontrolle herangezogenen Richtigkeitsstandard stehen nun dort, wo üblicherweise eine Kontrollkarte verwendet

wird, 6 Kontrollkarten zur Verfügung. Zusammen mit einem Code, der die Kombination der Grenzüberschreitungen jeweils eines Standards verschlüsselt, werden alle Kontrolldiagramme über 1 1/2 Jahre geplottet. Korrelationsdiagramme der Meßwerte beider Standards belegen die Vermutung, daß diese voneinander unabhängig sind, obwohl sie in 2/3 aller Fälle hintereinander gemessen wurden. Ein Kombinationsdiagramm der Fehlercodes beider Standards verdeutlicht die Wirksamkeit der neuen, erweiterten Präzisionskontrolle.



- 11) BOTTNER, H.                      Statistische Qualitätskontrolle in der  
klinischen Chemie  
Z. klin. Chem. 5: 41-48 (1967)
  
- 12) BOTTNER, H.  
HANSERT, E.  
STÄHL, D.                      Auswertung, Kontrolle und Beurteilung  
von Meßergebnissen  
in: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzy-  
matischen Analyse  
2. Auflage S. 201-264  
Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1970)
  
- 13) ELVEBACK, L.P.  
GULLIEN, C.L.  
KEATINGE, F.R.J.P.              Health, Normality, and the Ghost of Gauss  
JAMA, 211: 60-75 (Jan. 1970)
  
- 14) GLICK, J.H.                      Statistics of Patient Test Values:  
Application to Indirect Normal Range and  
to Quality Control  
Clinical Chemistry 18: 1504-1513 (12, 1972)
  
- 15) GOOSZEN, J.A.H.                  The Use of Control Charts in the Clinical  
Laboratory  
Clinica Chimica Acta 5: 431-438 (1969)
  
- 16) GOMENLOCK, A.H.  
BROUGHTON, P.H.C.              The Influence of Accuracy and Precision  
on the Normal Range and on Acceptable  
Limits for an Analytical Result  
Z. anal. Chem. 243: 774-780 (1968)
  
- 17) GRIESSER, C.  
WÄCHER, C.                      Automatisierung des klinischen Laborato-  
riums. Dokumentation und Statistik von  
Laboratoriumsergebnissen und medizinisch  
technischen Daten.  
Bericht über die 12. Jahretagung der Deut-  
schen Gesellschaft für Medizinische Dokum-  
entation und Statistik in der DGD e. V.  
vom 9.-11. Okt. 1967 Kiel  
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart- New  
York (1968)
  
- 18) HEDDER, B.H.  
HEMMEL, H.A.  
KELLER, M.O.                      A Dual Quality Control System for Large  
Clinical Laboratories  
Am. J. Clin. Pathol. 58: 37-42 (Juli 1972)
  
- 19) HENKEL, E.                      Qualitätskontrolle im klinisch-chemischen  
Laboratorium  
Der Krankenhausarzt 9: 372-377 (1970)
  
- 20) HOFFMANN, R.G.                  Patients Test for Quality Control  
Clin. Chem. 15: 533-536 (1970)

- 21) HOFFMANN, R.G.  
WAID, M.E.  
HENRY, J.B.  
Clinical Specimens and Reference Samples  
for the Quality Control of Laboratory  
Accuracy  
Amer. J. med. Technol. 27: 309-317 (1961)
- 22) KOLLER, S.  
Die Problematik der Normalwerte in der  
Medizin  
wie 17) 141-156
- 23) LOTT, J.A.  
Laboratory Personnel: The Most Important  
Aspect of Quality Control  
Medical Instrumentation (Journal) 8: 22-25  
(Jan.-Febr. 1974)
- 24) MARONDE, G.R.  
KNAPP, W.A.  
LOWE, R.T.  
FONG, J.A.  
A Quality Control System Utilizing Dubli-  
cate Patient Specimens  
Am. J. Med. Technol. 40: 165-168 (April 1974)
- 25) MERTEN, R.  
BOROVICZENY, K.G.v.  
Fehlermöglichkeiten bei Laboratoriums-  
werten  
Diagnostik 5: 172-176 (1972)
- 26) MERTEN, R.  
BOROVICZENY, K.G.v.  
Zufällige und systematische Fehler im La-  
boratorium  
Diagnostik 5: 325-328 (1972)
- 27) PFANZAGL, J.  
Allgemeine Methodenlehre der Statistik II  
Walter de Gruyter  
Berlin New York (1974)
- 28) REED, A.H.  
Use of Patient Data for Quality Control of  
Clinical Laboratory Tests  
Clinical Chemistry 16: 129-134 (2, 1970)
- 29)  
Richtlinien der Bundesärztekammer zur  
Durchführung der statistischen Qualitäts-  
kontrolle und von Ringversuchen im Bereich  
der Heilkunde  
Deutsches Ärzteblatt 13 959-965 (1974)
- 30) RICK, W.  
Klinische Chemie und Mikroskopie  
2., neubearbeitete Auflage  
Springer-Verlag  
Berlin Heidelberg New York (1973)
- 31) RIDDICK, J.H.  
FLORA, R.  
VAN METER, Q.L.  
Computerized Preparation of Two-Way Analysis  
of Variance Control Charts for Clinical  
Chemistry  
Clin. Chem. 18: 250-257 (3, 1972)

- 32) STAMM, D. Control Charts Techniques in Quality Control Compared with other Statistical Methods  
Z. anal. Chem. 243: 805-810 (1968)
- 33) STAMM, D. Ringversuche in der klinischen Chemie  
Schweiz. med. Wochenschrift 101: 429-437 (März 1971)
- 34) STROEMME, J.H.  
ELDJARN, L. Surveys of the Routine Work of Clinical Chemical Laboratories in 116 Scandinavian Hospitals  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25: 213-222 (Mai 1970)
- 35) SZASZ, G. Die Qualitätskontrolle der Messung von Enzymaktivitäten  
Der Krankenhausarzt 44: 1-12  
Sonderdruck (Sept. 1971)
- 36) SZASZ, G. Die Qualitätskontrolle von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum  
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8: 212-217 (1970)
- 37) TALLEY, A.J. The Use of Patient Values in Laboratory Quality Control  
Am. J. Med. Technol. 37: 329-331 (Aug. 1971)
- 38) TONKS, D.B. A Dual Program of Quality Control for Clinical Chemistry Laboratories, with a Discussion of Allowable Limits of Error  
Z. anal. Chem. 243: 760-765 (1968)
- 39) UHLMANN, W. Statistische Qualitätskontrolle  
Verlag: B.G. Teubner, Stuttgart (1966)
- 40) WAGNER, G. Einige psychologisch bedingte Fehler bei hämatologischen Routineuntersuchungen  
Med. Klinik 47: 1725-1727 (1952)
- 41) WALTER, E. Biomathematik für Mediziner  
Verlag: B.G. Teubner, Stuttgart (1975)
- 42) WISSER, H.  
KNOLL, E. Qualitätskontrolle im Labor  
Med. Klin. 69: 1287-1296 (Aug. 1974)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. L. Horbach für die freundliche Überlassung des Themas und für die Durchsicht der vorliegenden Arbeit.

Herrn Dipl.-Math. R. Neumeier danke ich vielfach für seine wertvollen Anregungen und seine hilfreiche Unterstützung bei den Untersuchungen.

Herrn Akad.Oberrat Dr. D. Bergner und Herrn Akad.Rat Dr. T. Waldherr danke ich für die Überlassung der Daten aus dem Archiv des klinisch-chemischen Zentrallabors der Universität Erlangen-Nürnberg.



### Lebenslauf

Ich, Günther Walter Andreas Blaseio wurde am 28.4.1951 als 1. Sohn des Zahnarztes Dr. Helmut Blaseio und seiner Frau Irene, geb. Zeitler, in Weiden geboren. Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Clausnitzerschule, von 1961 bis 1970 das Augustinusgymnasium in Weiden, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte. An der Universität Erlangen-Nürnberg studierte ich anschließend zwei Semester Physik und zwei Semester Informatik. Im Wintersemester 1972 begann ich in Erlangen das Studium der Zahnmedizin, wo ich 1974 die zahnärztliche Vorprüfung und am 30. Juni 1977 die zahnärztliche Prüfung ablegte.





## **Offsetdruck-Fotodruck**

**J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990**